Sur l'action des Hormones sexuelles dans la métamorphose expérimentale de l'Axolotl (Amblystoma tigrinum *Green*) *provoquée par la Thyroxine* (1re note).

Par Paul Roth.

J'ai montré [1] que l'hormone mâle, sous la forme de Propionate de testostérone (1) pouvait modérer l'action de la Thyroxine dans la métamorphose expérimentale des Batraciens anoures, quand ce corps ne se trouvait pas, dans le milieu, à une concentration trop élevée.

L'expérimentation avec les larves d'Anoures étant malaisée en raison de leur petite taille qui rend les injections d'hormones sexuelles en solutions huileuses assez difficiles, j'ai cette fois choisi, comme matériel, des Axolotls qui donnent de plus grandes commodités expérimentales et qui, de plus, n'offrent pas l'inconvénient de n'être, comme les têtards, utilisables que pendant un laps de temps assez court étant donné la rapidité de leur développement (2).

Méthode. — J'ai employé deux lots d'Axolotls albinos provenant d'un élevage connu des environs de Paris.

Les sujets du premier lot pesaient de 56 à 69 grammes et mesuraient de 18 à 20 centimètres de longueur totale. Ceux du second lot pesaient de 16 à 20 grammes et mesuraient de 12 à 13 centimètres de longueur.

J'ai tout d'abord hésité à me servir de jeunes animaux car Jensen (3) avait constaté que les Axolotls ne pesant pas au moins 30 grammes ne supportaient pas le traitement thyroïdien. Effectivement, des Axolotls pesant 20 grammes que j'avais nourris avec des fragments de deux thyroïdes basedowiennes, moururent au cours de la métamorphose, l'un à la 2e et l'autre à la 3e phase très dépigmentés (il s'agissait d'Axolotls noirs) (4). Mais Jensen avait traité ses animaux avec des préparations thyroïdiennes dont le dosage en iode thyroxinien ne pouvait être, surtout à cette époque, que très imprécis, tandis que le traitement par la Thyroxine permet un dosage rigoureux de l'iode administré et de fait, les jeunes animaux que j'ai utilisés ont très bien toléré la dose de Thyroxine calculée spécialement pour eux.

1. Toutes les hormones sexuelles que j'ai utilisées m'ont été gracieusement fournies par la Direction des Laboratoires Roussel, que je suis heureux de remercier ici.

ZAVADOWSKY (5) préconisait l'injection sous-cutanée de 0.001 milligramme (1 gamma) au moins de Thyroxine par gramme d'animal.

JENSEN (6) a pratiqué l'injection parentérale de Thyroxine, mais sans indiquer le dosage.

J'ai moi-même injecté à un Axolotl pensant 30 grammes, 3 milligrammes de Thyroxine (1950 gammas, soit 65 gammas par gramme d'animal) et il se métamorphosa en 23 jours, très amaigri, mais peu dépigmenté.

Jugeant la base préconisée par ZAVADOWSKY trop faible et celle que j'avais administrée trop forte, j'ai injecté aux Axotlotls du premier lot le contenu d'une ampoule de 1 c. c. d'une solution stérile de Thyroxine racémique synthétique [1] représentant 0 mmgr. 65 d'iode thyroxinien ou 650 gammas et aux jeunes Axolotls du second lot, la moitié de cette dose, c'est-à-dire 325 gammas, ce qui donne 9 à 12 gammas par gramme d'animal pour les premiers suivant leur poids et de 16 à 20 gammas pour les seconds.

Les animaux furent mesurés et pesés avant la mise en expérience et repesés après.

La métamorphose fut suivie et jugée d'après les phases décrites par ZAVADOWSKY et ZAVADOWSKY (7), que je rappelle ici :

1re *phase :* la saillie des yeux est marquée et les branchies se raccourcissent, la crête caudale diminue de hauteur.

2e *phase :* les yeux ont l'aspect adulte, les branchies et la queue sont réduites de moitié.

3e *phase :* les branchies et la crête caudale sont vestigiales, les fentes branchiales ne sont pas encore formées.

4e *phase :* accomplissement parfait de tous ces processus.

RÉSULTATS : *a) avec les Axolotls du premier lot.*

Les cinq animaux de ce lot *étaient sexuellement mûrs* et pesaient respectivement : le n° 1, 63 gr. ; le n° 2, 64 gr., le n° 3, 59 gr. ; le n° 4, 69,5 gr. ; le n° 5, 56, 5 gr. Ils reçurent tous 650 gammas de Thyroxine racémique synthétique en une seule injection sous-cutanée.

Deux jours après cette injection les Axolotls n° 3 et 4 reçurent, chacun, une injection de Propionate de testostérone de 25 mmgr. pour 1 c. c. ; l'Axolotl n° 1 une injection de Di-hydro-folliculine de 5 mmgr. ou 5.000 U. I. pour 1 c. c. et l'axolotl n° 5 une injection de Progestérone de 5. U. S. pour 1 c. c. ; l'Axolotl n° 2 ne recevant rien et restant donc soumis au seul traitement thyroxinien. Ce dernier animal se métamorphosa en 65 jours. Les premiers signes se manifestèrent le 7e jour. Au cours de la métamorphose il perdit 19 grammes soit 29 % de son poids initial.

L'Axolotl n° 1, qui avait été traité par la Thyroxine et la Dihy-

1. Thyroxine « Roche ».

dro-folliculine mourut le 46e jour à la 3e phase de la métamorphose, après avoir perdu 29,5 gr., soit 47 % de son poids initial.

L'Axolotl nº 3, qui avait reçu, outre la Thyroxine, de l'hormone mâle, donna quelques signes de métamorphose : saillie des yeux, diminution des branchies et de la crête caudale, mais ces signes ne s'accentuèrent pas, l'alimentation, qui avait cessé, reprit et les processus de la métamorphose s'arrêtèrent. A ce moment (38e jour), l'animal avait perdu 11,5 gr., soit 21 % de son poids initial. Aucune modification de la tête ne s'était produite. Trois mois après, l'Axolotl était toujours dans le même état, sauf que les yeux avait repris l'aspect larvaire.

L'Axolotl nº 4 qui avait été également traité par la Thyroxine et l'hormone mâle, donna, le 22e jour, quelques signes de métamorphose, mais, cette fois, les processus ne s'arrêtèrent pas et la métamorphose s'accomplit en 64 jours.

L'Axolotl nº 5 qui avait reçu de la Thyroxine et de la Progestérone donna des signes de métamorphose le 10e jour et mourut le 27e jour à la 2e phase.

Il est à remarquer que l'animal dont la métamorphose fut arrêtée par l'hormone mâle *était un mâle* et celui sur lequel cette hormone n'eût pas d'action *était une femelle.* D'autre part, les deux animaux qui avaient respectivement reçu de la Di-hydro-folliculine et de la Progesténone, hormones femelles et qui moururent au cours de la métamorphose *étaient des mâles.*

b) Avec les Axolotls du deuxième lot. Les Axolotls de ce lot étaient immatures. L'Axolotl nº 6, qui pesait 17,5 gr. et mesurait 12 cm. de longueur, reçut 325 gammas d'idode thyroxinien, soit 18 gammas par gramme d'animal et se métamorphosa en 31 jours après avoir perdu 25 % de son poids.

L'Axolotl nº 7 pesant 16 grammes et mesurant 12,5 cm. de longuer reçut, outre 325 gammas de Thyoxine, une injection de Propionate de testostérone à 25 mmgr. pour 1 c. c. Le 17e jour, il donna de légers signes de métamorphose, bien que l'alimentation n'ait pas cessé, contrairement à ce qui se passe quand les Axolotls ont reçu seulement de la Thyroxine. Je résolus alors de faire à cet animal une seconde injection de 1 c. c. de Propionate de testostérone, mais ne titrant, cette fois, que 5 mmgr. A la suite de cette deuxième injection, l'état de l'animal demeura stationnaire jusqu'au 33e jour où je constatai une augmentation de la saillie des yeux et une nouvelle diminution des branchies et de la crête caudale. Je fis alors à l'animal une troisième injection de 1 c. c. de Propionate de testotérone, titrant, comme la seconde 5 mmgr. A la suite de cette dernière injection les processus de la métamorphose s'arrêtèrent. Au 63e jour, l'animal pesait 8 grammes de plus que son poids initial.

Pendant ce temps, l'Axolotl nº 8, qui pesait 20 gr., mesurait

12,5 cm., qui avait été traité comme le précédent, *mais n'avait pas reçu d'injections supplémentaires d'hormone mâle,* se transforma lentement. Il atteignit la 3e phase le 49e jour. A ce moment, il cessa de s'alimenter pendant cinq jours, puis l'alimentation reprit et, le 63e jour, l'animal entrait dans la 4e phase. Son poids avait augmenté de 6 grammes.

Discussion. — Il y a donc une différence considérable entre les réactions au traitement anti-thyroxinien par les hormones sexuelles, suivant que les Axolotls sont immatures ou sexuellement mûrs.

Chez les seconds, le sexe paraît jouer un rôle important. Pour une même dose d'hormone mâle la métamorphose s'arrête ou se poursuit, suivant que le sujet est un mâle ou une femelle. Ils sont plus sensibles que les Axolotls immatures à l'action de cette hormone. L'un de ces derniers ayant reçu 325 gammas de Thyroxine, plus 25 mmgr. de testostérone, les Axolotls mûrs, 650 gammas de Thyroxine plus 25 mmgr. de Testostérone ; malgré une dose moitié moindre de Thyroxine et une dose égale de Testostérone, celle-ci se révéla insuffisante pour arrêter les processus de la métamorphose. Cependant, l'hormone mâle manifesta dans ce cas son action en retardant cette métamorphose de 31 jours, puisque l'immature n° 8 se métamorphosa en 62 jours et l'immature n° 6 qui n'avait pas été traité par l'hormone mâle, mais seulement par la Thyroxine, se métamorphosa en 31 jours. De plus, que la métamorphose fût arrêtée ou seulement retardée, *les Axolotls ainsi traités prirent du poids au lieu de maigrir* et d'autant plus que la dose d'hormone mâle avait été plus forte, contrairement à l'animal traité par la Thyroxine seule et contrairement aussi aux Axolotls sexuellement mûrs qui maigrirent, soit que la métamorphose fut arrêtée, soit qu'elle eût suivi son cours.

Il est également à remarquer que l'Axolotl immature traité par la seule Thyroxine se transforma en moitié moins de temps que son homologue plus âgé.

Il y a donc intérêt à ne se servir que d'Axolotls immatures. Il est possible que la dose plus élevée de testostérone nécessaire pour arrêter les processus de la métamorphose chez eux, soit en relation avec leur plus grande sensibilité à l'action de la Thyroxine.

Conclusion. — Chez les Axolotls immatures, le Propionate de testostérone donné à une dose convenable doit, quel que soit le sexe du sujet, arrêter les processus de la métamorphose expérimentale.

Chez les Axolotls sexuellement mûrs, le sexe paraît jouer un rôle prépondérant dans la réponse à l'hormone administrée qu'elle soit mâle ou femelle.

Les hormones femelles injectées à des Axolotls mâles sexuellement mûrs ont causé leur mort. Des expériences actuellement en cours

avec des Axolotls immatures, diront si, comme de l'ai constaté chez les têtards de Batraciens anoures, ces hormones ne peuvent empêcher ni modérer l'action de la Thyroxine.

Laboratoire d'Ethologie des animaux sauvages du Muséum.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roth (P.). *Bull. du Muséum*, 1941, 13, n° 5 (500-503).
— — 1942, 14, n° 6 (480-483).
— — 1943, 15, n° 2 (99-100)
2. Roth (P.). , 1939, 11, n° 1 (99-110).
3. Jensen (O.). *C. R. Soc. Biol.*, 1920, 83 (315) ; 1921, 84 (423).
4. Welti (H.) et Roth (P.). *Soc. Fr. d'Endocrinol.* 1946, 7, n° 1 (11-33).
5. Zavadowsky (B. M.), Titajew (A. A.) Perelmutter et Raspopowa. *Pfluger's Arch.*, 1927, *217* (198-204).
6. Jensen (O.). *C. R. Soc. Biol.*, 1921, *85* (391).
7. Zavadowsky (B. M.) and Zavadowsky (E. V.). *Endocrinology*, 1926, 10 (550-559).